

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-132484

(43)Date of publication of application : 28.05.1993

(51)Int.Cl.

C07D471/04
 C07D471/14
 // A61K 31/47
 A61K 31/47
 A61K 31/47
 A61K 31/47
 A61K 31/47
 A61K 31/47

(21)Application number : 04-106477

(71)Applicant : OTSUKA PHARMACEUT FACTORY
INC

(22)Date of filing : 24.04.1992

(72)Inventor : HASHIMOTO KINJI
 TOMOYASU TAKAHIRO
 INOUE MAKOTO
 KUWABARA TOSHIKO
 SUGIMOTO YUKIO
 KAMISAKO TAKUJI

(30)Priority

Priority number : 03 97439

Priority date : 26.04.1991

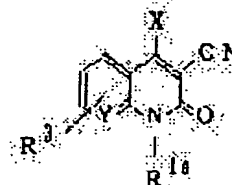
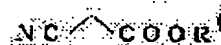
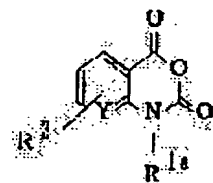
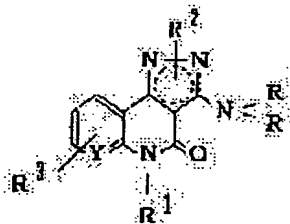
Priority country : JP

(54) PYRAZOLOQUINOLINE AND PYRAZOLONAPHTHYLIDENE DERIVATIVE

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide the subject compound having activities such as antiinflammatory activity, immunoregulating activity, analgetic activity and antipyretic activity and useful as an immunoregulating agent, antiinflammatory agent, analgetic agent, etc.

CONSTITUTION: A compound of formula I (R1 is H, lower alkyl, etc.; R2 is H, lower alkyl, phenyl, etc.; R3 is H, halogen; R5 is H, lower alkanoyl, etc.; R2 and R4 are combined with each other to form CH₂-CH₂-CO or CH=CH; Y is CH or N; broken line exhibits that two double bonds exist in the pyrazole ring) and its derivative. For example, 3-amino-1,5-dimethyl-1H,5H-pyrazolo[4,3-c] quinoline-4-one. The compound of formula I is obtained e.g. by etc.,) and a compound of formula III (R6 is lower alkyl) to a mutual alcohol-eliminating condensation reaction, halogenating the obtained compound with a halogenating agent such as oxyphosphorus chloride in the presence of ethyl aniline, and subsequently cyclizing the obtained compound of formula IV (X is halogen) with formula R₂a-NH-NH₂.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]
[Date of sending the examiner's decision of rejection]
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]
[Date of final disposal for application]
[Patent number]
[Date of registration]
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-132484

(43)公開日 平成5年(1993)5月28日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 471/04	1 0 5 A	8415-4C		
471/14	1 0 2	8415-4C		
// A 6 1 K 31/47	A A G			
	A A H			
	A B B			

審査請求 未請求 請求項の数1(全36頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平4-106477	(71)出願人	000149435 株式会社大塚製薬工場 徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115
(22)出願日	平成4年(1992)4月24日	(72)発明者	橋本 謹治 徳島県鳴門市撫養町北浜字宮の東7番地の8
(31)優先権主張番号	特願平3-97439	(72)発明者	友安 崇浩 徳島県鳴門市鳴門町高島字中島154番地サンシテイ鳴門3号棟302号
(32)優先日	平3(1991)4月26日	(72)発明者	井上 誠 徳島県鳴門市大津町木津野字野神の越122-3
(33)優先権主張国	日本(JP)	(74)代理人	弁理士 三枝 英二 (外4名) 最終頁に続く

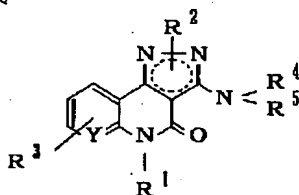
(54)【発明の名称】 ピラゾロキノリン及びピラゾロナフチリジン誘導体

(57)【要約】 (修正有)

一デス、腰痛症等の治療及び予防に有用である。

【目的】

【構成】下記式



〔式中、R¹ は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基など、R² は水素原子、低級アルキル基、フェニル基など、R³ は水素原子又はハロゲン原子、R⁴ およびR⁵ は水素原子、低級アルカノイル基、低級アルキルスルホニル基など、Yは-CH=基又は窒素原子、破線はピラゾール環に二重結合が2個存在することを示す〕で表わされるピラゾロキノリン及びピラゾロナフチリジン誘導体。

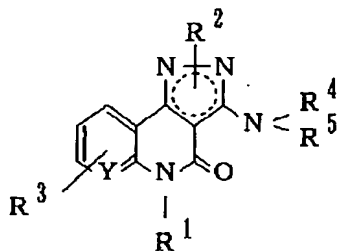
【効果】上記の誘導体は抗炎症、免疫調節、鎮痛、解熱等の作用を有し、免疫調節剤、消炎・鎮痛・解熱剤として、慢性関節リウマチ、腎炎、乾癬、全身性エリテマト

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式

【化1】



〔式中R¹ は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又は置換基としてハロゲン原子及び低級アルコキシ基から選ばれる基を有することのあるフェニル基を示し、R² は水素原子、低級アルキル基、フェニル基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニル基を示し、R³ は水素原子又はハロゲン原子を示し、R⁴ 及びR⁵ は同一又は異なって水素原子、低級アルカノイル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルケニル基、ホルミル基又はカルボキシ低級アルキル基を示す。また、上記R² とR⁴ は互いに結合して基—CH₂—CH₂—CO—又は基—CH=CH—を形成してもよい。Yは—CH=基又は窒素原子を示し、破線はピラゾール環に二重結合が2個存在することを示す。〕で表わされるピラゾロキノリン及びピラゾロナフチリジン誘導体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は新規なピラゾロキノリン及びピラゾロナフチリジン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】 本発明のピラゾロキノリン及びピラゾロナフチリジン誘導体は文献未載の新規化合物である。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は後記するように医薬品として有用な化合物を提供することを目的とする。

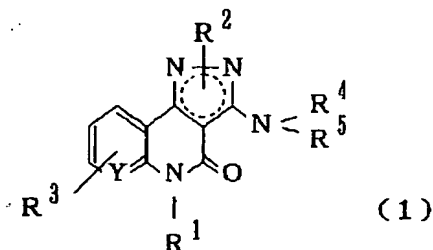
【0004】

【課題を解決するための手段】 上記目的は下記一般式(1)で表わされるピラゾロキノリン及びピラゾロナフチリジン誘導体により達成される。

【0005】

【化2】

2



(1)

【0006】 〔式中R¹ は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又は置換基としてハロゲン原子及び低級アルコキシ基から選ばれる基を有することのあるフェニル基を示し、R² は水素原子、低級アルキル基、フェニル基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニル基を示し、R³ は水素原子又はハロゲン原子を示し、R⁴ 及びR⁵ は同一又は異なって水素原子、低級アルカノイル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルケニル基、ホルミル基又はカルボキシ低級アルキル基を示す。また、上記R² とR⁴ は互いに結合して基—CH₂—CH₂—CO—又は基—CH=CH—を形成してもよい。Yは—CH=基又は窒素原子を示し、破線はピラゾール環に二重結合が2個存在することを示す。〕 上記一般式(1)に示される各基としては、具体的には次のものをそれぞれ例示できる。

【0007】 即ち、低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の直鎖又は分枝鎖状低級アルキル基を例示できる。

【0008】 フェニル低級アルキル基としては、例えばベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル基等を例示できる。

【0009】 低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等を例示できる。

【0010】 ヒドロキシ低級アルキル基としては、例えばヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、5-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシル基等を例示できる。

【0011】 シアノ低級アルキル基としては、例えばシアノメチル、2-シアノエチル、1-シアノエチル、3-シアノプロピル、4-シアノブチル、5-シアノペンチル、6-シアノヘキシル基等を例示できる。

【0012】 低級アルコキシカルボニル基としては、例

例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル基等を例示できる。

【0013】低級アルカノイル基としては、例えばアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル基等を例示できる。

【0014】低級アルキルスルホニル基としては、例えばメタンスルホニル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル、ブタンスルホニル、ヘキサンスルホニル基等を例示できる。

【0015】置換基としてハロゲン原子及び低級アルコキシ基から選ばれる基を有することのあるフェニル基としては、フェニル基の他に、例えば4-フルオロフェニル、4-メトキシフェニル、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-エトキシフェニル、2-メトキシフェニル基等を例示できる。

【0016】低級アルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、3-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イル基等を例示できる。

【0017】カルボキシ低級アルキル基としては、例えばカルボキシメチル、2-カルボキシエチル、3-カル

ボキシプロピル、4-カルボキシブチル、5-カルボキシペンチル、6-カルボキシヘキシル基等を例示できる。

【0018】低級アルコキシカルボニル低級アルキル基としては、例えばメトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、2-エトキシカルボニルエチル、3-エトキシカルボニルプロピル、4-エトキシカルボニルブチル、5-エトキシカルボニルペンチル、6-エトキシカルボニルヘキシル、2-ブトキシカルボニルエチル、ヘキシルオキシカルボニルメチル基等を例示できる。

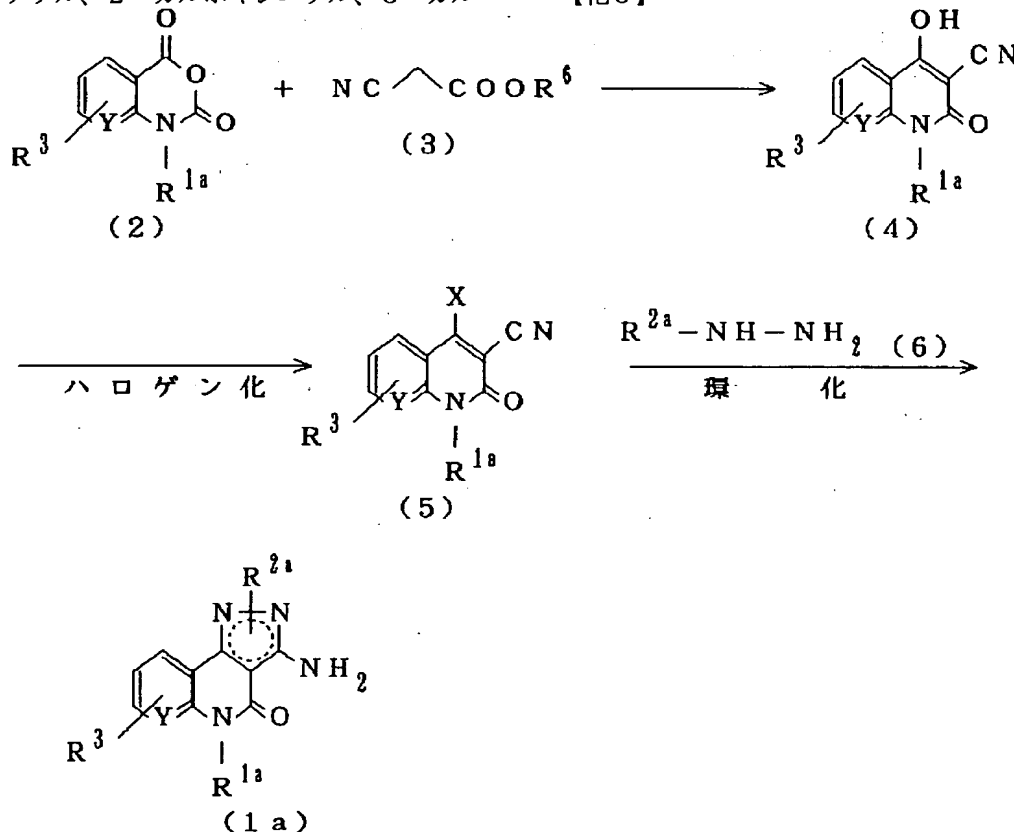
【0019】ハロゲン置換低級アルキル基としては、例えばクロロメチル、ブromoメチル、ヨードメチル、フルオロメチル、2-クロロエチル、3-クロロプロピル、4-クロロブチル、5-クロロペンチル、6-クロロブチル、トルフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル基等を例示できる。

【0020】本発明のピラゾロキノリン及びピラゾロナフチリジン誘導体は、各種方法により製造することができる。その具体例を下記反応工程式にそれぞれ示す。

【0021】〔反応工程式1〕

【0022】

【化3】



【0023】〔式中R³及びYは前記に同じ。R^{1a}は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アル

コキシカルボニル低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又は置換基としてハ

ロゲン原子及び低級アルコキシ基から選ばれる基を有することのあるフェニル基を、 R^{2a} は水素原子、低級アルキル基、フェニル基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニル基を、 R^6 は低級アルキル基を、またXはハロゲン原子をそれぞれ示す。〕反応工程式1における化合物(2)と化合物(3)との反応は、イサト酸無水物又はその誘導体(2)と活性メチレン化合物であるシアノ酢酸低級アルキルエステル(3)との脱アルコール縮合反応であり、文献記載の方法に従い実施できる(G. M. Coppola et al., J. Heterocyclic Chem., 16, 1605(1979)参照)。尚、この反応では、N, N-ジメチルホルムアミドやN, N-ジメチルアセトアミドを溶媒として用いるのが好ましい。

【0024】上記反応で得られる化合物(4)のハロゲン化反応は、通常の方法に従い実施できる。例えば、該ハロゲン化反応は、オキシ塩化リン等のハロゲン化剤及びジエチルアニリン、ジメチルアニリン等の脱酸剤を用いて実施できる。上記ハロゲン化剤は、溶媒をも兼ねるので通常過剰量、好ましくは化合物(4)に対して5～

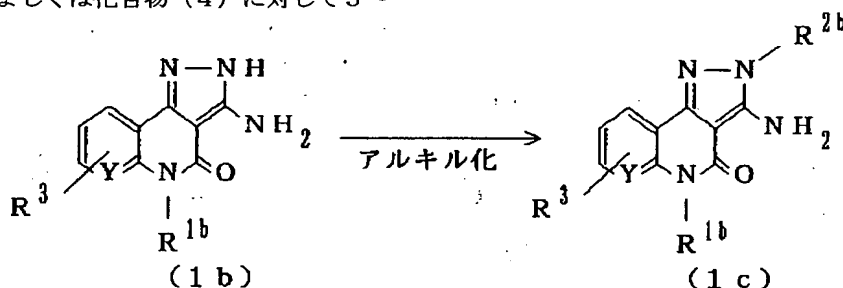
20倍当量程度用いるのがよい。また、脱酸剤の使用量は、化合物(4)に対して1～20倍当量程度用いるのがよい。反応は一般に60℃程度～溶媒(オキシ塩化リン)の沸点の温度条件下に10分～2時間程度で完結する。かくして目的化合物(5)を収得できる。

【0025】上記化合物(5)とヒドラジン誘導体(6)との環化反応は、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等の適当な不活性溶媒中で実施され、反応系内にはさらにトリエチルアミン、ピリジン、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等の脱酸剤を化合物(5)に対して約1～5倍モル量程度存在させることもできる。化合物(5)に対する化合物(6)の使用割合は約1～5当量程度とするのがよい。上記反応は、一般に20～100℃程度の温度条件下で1～72時間程度を要して行なわれる。かくして目的化合物(1a)を収得できる。

【0026】〔反応工程式2〕

【0027】

【化4】



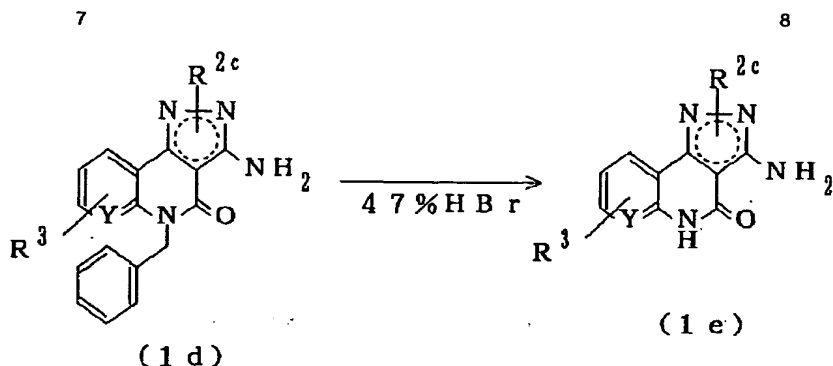
【0028】〔式中 R^3 及びYは前記に同じ。 R^{1b} は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又は置換基としてハロゲン原子及び低級アルコキシ基から選ばれる基を有することのあるフェニル基を、 R^{2a} は低級アルキル基をそれぞれ示す。〕反応工程式2における化合物(1b)のアルキル化反応は、適当な溶媒、アルキル化剤及び脱酸剤を用いて実施できる。上記溶媒としては例えばN, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルアセトアミド、ピリジン、ジオキサン等を、上記アルキル化剤としては例えばヨウ化メチル、ヨウ化エチル、臭化プロピル、ヨウ化プロピル、臭化ブチル等を、

上記脱酸剤としては例えばトリエチルアミン、ピリジン、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等をそれぞれ使用できる。上記アルキル化剤の使用量は、通常化合物(1b)に対して1～10倍当量程度とされ、また脱酸剤の使用量は、通常化合物(1b)に対して1～10倍当量程度とするのがよい。上記反応の温度条件としては約20～80℃を採用でき、反応は一般に1～60時間程度で終了し、これにより所望の化合物(1c)を収得できる。

【0029】〔反応工程式3〕

【0030】

【化5】



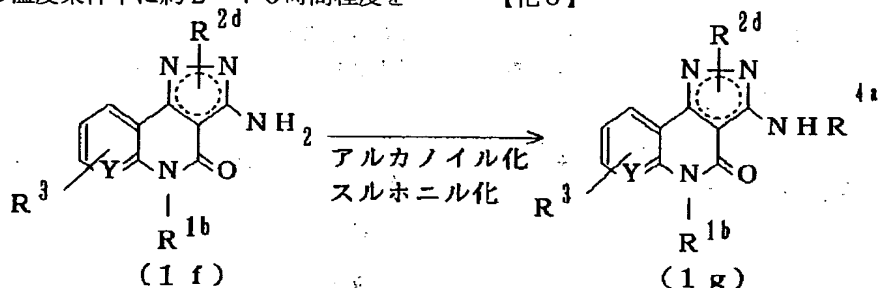
【0031】〔式中 R^3 及びYは前記に同じ。 R^{2c} は水素原子、低級アルキル基、フェニル基又はハロゲン置換低級アルキル基を示す。〕反応工程式3に示す反応は、例えば酢酸等の適当な溶媒中で47% HBrを用いて80~120℃程度の温度条件下に約2~70時間程度を

要して実施され、該反応により所望の化合物(1e)を収得できる。

【0032】〔反応工程式4〕

【0033】

【化6】



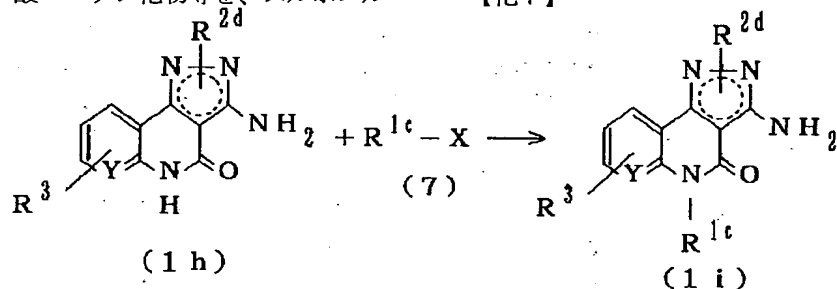
【0034】〔式中 R^{1b} 、 R^3 及びYは前記に同じ。 R^{2d} は低級アルキル基、フェニル基、シアノ低級アルキル基、低級アルコシカルボニル低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基又は低級アルコシカルボニル基を示し、 R^{4a} は低級アルカノイル基又は低級アルキルスルホニル基を示す。〕反応工程式4における化合物(1f)のアルカノイル化反応及びスルホニル化反応は、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ピリジン等の適当な溶媒中で、アルカノイル化剤として酸無水物、酸ハロゲン化物等を、スルホニル

化剤として低級アルキルスルホン酸ハロゲン化物等を、それぞれ用いて実施できる。上記アルカノイル化剤の使用量は通常1~10倍当量程度、上記スルホニル化剤の使用量は通常1~10倍当量程度とするのがよく、反応は20~100℃程度の温度条件下で約1~10時間を要して行なわれる。かくして目的化合物(1g)を収得できる。

【0035】〔反応工程式5〕

【0036】

【化7】

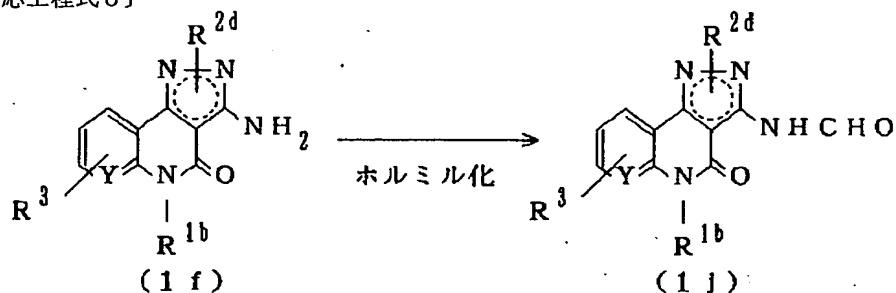


【0037】〔式中 R^{2b} 、 R^3 、X及びYは前記に同じ。 R^{1c} は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコシカルボニル低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基又はフェニル低級アルキル基を示す。〕反応工程式5に示す化合物(1h)と化合物(7)との反応は、不活性溶媒中、塩基の存在下に行なわれる。上記不活性溶媒としては、例えばN, N-ジメチルホルムアミ

ド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン等を、塩基としては、例えば水素化ナトリウム、ナトリウムエトキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等をそれぞれ使用できる。之等塩基の使用量は、通常1~5当量、好ましくは1~2当量とするのがよく、また化合物(7)の使用量は、化合物(1h)に対して 倍~ 倍モル量程度の範囲とするのがよい。反応は、0℃~溶媒の

沸点の温度条件で1~48時間程度を要して実施され、かくして化合物(1i)を得ることができる。

【0038】〔反応工程式6〕



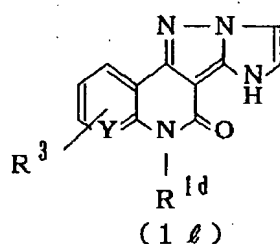
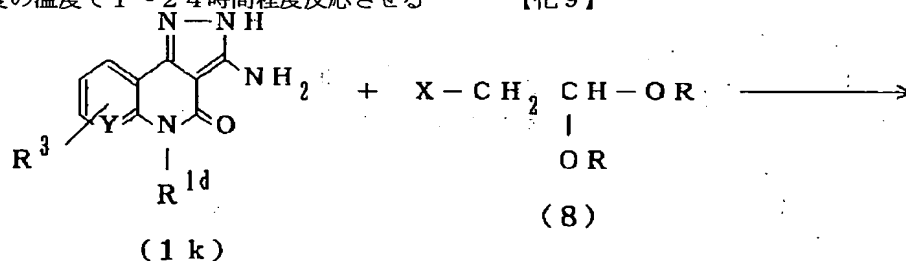
【0040】〔式中R^{1b}、R^{2d}、R³及びYは前記に同じ。〕反応工程式6に示すように、化合物(1f)はこれをホルミル化することにより化合物(1j)に変換できる。該ホルミル化反応は、化合物(1f)とギ酸を20~100℃程度の温度で1~24時間程度反応させる

ことにより行なわれる。尚、該反応ではギ酸が溶媒をも兼ねるので、特に他の溶媒を必要としない。

【0041】〔反応工程式7〕

【0042】

【化9】



【0043】〔式中R³、X及びYは前記に同じ。R^{1d}は低級アルキル基、低級アルケニル基、ハロゲン置換低級アルキル基又は置換基としてハロゲン原子及び低級アルコキシ基から選ばれる基を有することのあるフェニル基を示し、Rは低級アルキル基を示すか又は2個のR同士互いに結合して低級アルキレン基を示す。〕反応工程式7によれば、化合物(1k)をアセタール誘導体

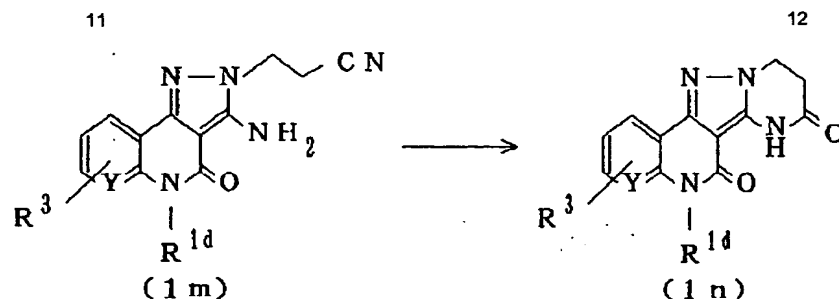
(8)と反応させた後、酸処理することにより化合物(1l)を収得できる。該反応は、不活性溶媒中、脱酸剤の存在下に実施される。不活性溶媒及び脱酸剤として

は、反応工程式2のアルキル化で用いられるものと同様のものを使用でき、また反応条件等も前記範囲より適宜選択できる。得られる粗生成物は、メタノール、エタノール、プロパノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の不活性溶媒中、希塩酸、希硫酸等と20℃~溶媒の沸点温度で0.5~5時間程度処理することにより、化合物(1l)に変換できる。

【0044】〔反応工程式8〕

【0045】

【化10】



【0046】〔式中 R^{1d} 、 R^3 及び Y は前記に同じ。〕

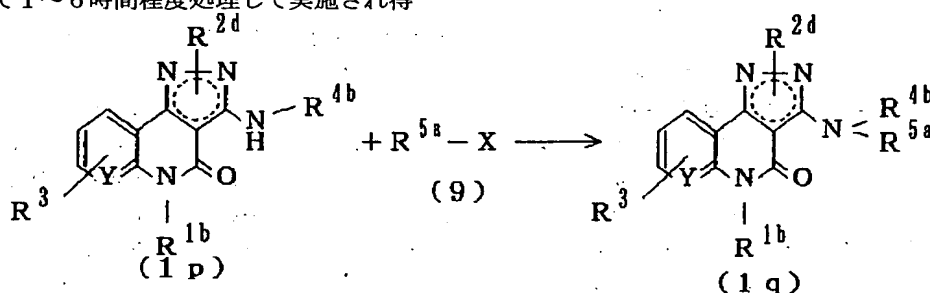
反応工程式8に示す化合物(1m)の化合物(1n)への変換反応は、メタノール、エタノール、酢酸等の不活性溶媒中、濃塩酸、濃硫酸等の酸の存在下、50℃～溶媒の沸点の温度で1～6時間程度処理して実施され得

る。

【0047】〔反応工程式9〕

【0048】

【化11】



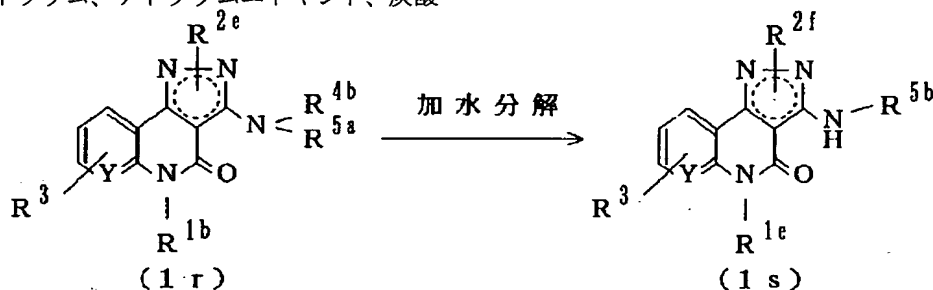
【0049】〔式中 R^{1b} 、 R^{2d} 、 R^3 、 X 及び Y は前記に同じ。 R^{4b} は低級アルカノイル基を、 R^{5a} は低級アルキル基、低級アルケニル基又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基をそれぞれ示す。〕反応工程式9に示す化合物(1p)と化合物(9)との反応は、不活性溶媒中、塩基の存在下に行なわれる。不活性溶媒としては、例えば N,N -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン等を、塩基としては、例えば水素化ナトリウム、ナトリウムエトキシド、炭酸

カリウム、炭酸ナトリウム等を例示できる。之等塩基の使用量は通常1～5当量、好ましくは1～2当量とするのがよく、反応は0℃～溶媒の沸点の温度条件で1～48時間を要して実施され、かくして化合物(1q)を取得できる。

【0050】〔反応工程式10〕

【0051】

【化12】

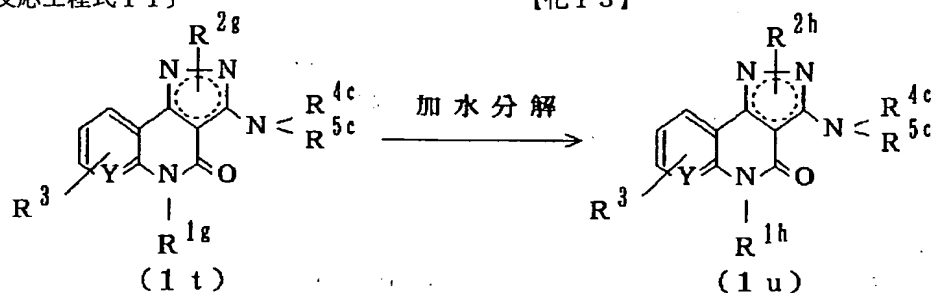


【0052】〔式中 R^{1b} 、 R^3 、 R^{4b} 、 R^{5a} 及び Y は前記に同じ。 R^{2e} は低級アルキル基、フェニル基、シアノ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基又はハロゲン置換低級アルキル基を、 R^{1e} は低級アルキル基、低級アルケニル基、カルボキシ低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又は置換基としてハロゲン原子及び低級アルコキシ基から選ばれる基を有することのあるフェニル基を、

R^{2f} は、低級アルキル基、フェニル基、カルボキシ低級アルキル基又はハロゲン置換低級アルキル基を、 R^{5b} は低級アルキル基、低級アルケニル基又はカルボキシ低級アルキル基をそれぞれ示す。〕反応工程式10における化合物(1r)の加水分解反応は、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒中或は水中で、希塩酸、希硫酸等の酸を用いて行なわれる。反応は20℃～溶媒の沸点の温度条件で10分～6時間程度を要し

て実施される。

【0053】〔反応工程式11〕



【0055】〔式中R³及びYは前記に同じ。R^{1g}は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又は置換基としてハロゲン原子及び低級アルコキシ基から選ばれる基を有することのあるフェニル基を、R^{2g}は水素原子、低級アルキル基、フェニル基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基又はハロゲン置換低級アルキル基を示す。但し上記R^{1g}とR^{2g}の少なくとも一方は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基であるものとする。R^{4c}及びR^{5c}は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基又は低級アルケニル基を、R^{1h}は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、カルボキシ低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又は置換基としてハロゲン原子及び低級アルコキシ基から選ばれる基を有することのあるフェニル基を、R^{2h}は水素原子、

【0054】

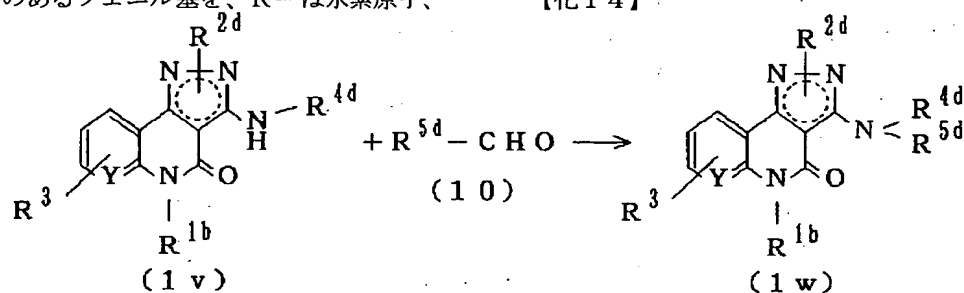
〔化13〕

低級アルキル基、フェニル基、ヒドロキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基又はハロゲン置換低級アルキル基をそれぞれ示す。但し上記R^{1h}とR^{2h}の少なくとも一方はカルボキシ低級アルキル基であるものとする。〕反応工程式11における化合物(1t)の加水分解反応は、酸性条件下及びアルカリ性条件下のいずれでも行ない得る。酸性条件下で反応を行なわせる場合、該反応は前記反応工程式10に示した方法と同様にして実施できる。アルカリ性条件下で反応を行なわせる場合、該反応は例えばメタノール、エタノール、プロパノール、水等の溶媒中、アルカリとして水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液等を用いて、20℃～溶媒の沸点の温度条件で30分～24時間程度を要して実施される。

【0056】〔反応工程式12〕

【0057】

〔化14〕



【0058】〔式中R^{1b}、R^{2d}、R³及びYは前記に同じ。R^{4d}及びR^{5d}は同一又は異なって低級アルキル基を示す。〕反応工程式12に示す化合物(1v)とアルデヒド(10)との反応は、ギ酸中、70～150℃の温度条件で0.5～20時間程度を要して実施される。本反応においては、アルデヒド(10)やギ酸が溶媒を兼ねるので、特に他の不活性溶媒を必要としない。

【0059】上記の各反応工程式に示した各工程における目的化合物は、通常分離手段、例えば吸着クロマトグラフィー、プレパラティブ薄膜クロマトグラフィー、再結晶、溶媒抽出等の各種方法により容易に単離することができる。

【0060】

【発明の効果】前記一般式(1)で表わされる本発明のピラゾロキノリン及びピラゾロナフチリジン誘導体は、優れた抗炎症作用、免疫調節作用、鎮痛作用、解熱作用等を有しており、免疫調節剤、消炎・鎮痛・解熱剤として、慢性関節リウマチ、腎炎、乾癬、全身性エリテマトーデス、腰痛症等の治療及び予防に有用である。

【0061】

【実施例】以下に実施例を示し、本発明の特徴とするところをより一層明瞭にする。

【0062】

【実施例1】3-アミノ-1,5-ジメチル-1H,5H-ピラゾロ〔4,3-c〕キノリン-4-オンの製造
3-シアノ-1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-

メチル-2-オキソキノリン20g (0.1M) にジエチルアニリン30mlを加え、さらにオキシ塩化リン120mlを加え、90℃で30分間攪拌した。次いで、過剰のオキシ塩化リンを減圧下に留去した後、残渣を氷水に移し、析出した結晶を濾取し、水洗し、さらにエタノールで洗浄した後、乾燥して19gの4-クロロ-3-シアノ-1, 2-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソキノリンを得た。

【0063】次いで、この化合物7.6gをメタノール50mlに懸濁し、これにメチルヒドラジン5.5mlを加え、室温で1時間攪拌し、さらに30分間還流し、室温まで冷却した後、生成した結晶を濾取して、塩化メチレン-メタノール混合溶媒で再結晶すると、3-アミノ-1, 5-ジメチル-1H, 5H-ピラゾロ〔4, 3-c〕キノリン-4-オン6.94gを得た。この化合物を第1表に示す。

【0064】

【実施例2~18】適当な出発物質を用いて実施例1と同様にして、本発明の各化合物を得た。これらの化合物を第1表に示す。

【0065】

【実施例19】カルバジン酸メチルを用いて、メタノール中3日間還流し、水を加えて得られた結晶をシリカゲルクロマトグラフィー (AcOEt : CH₂Cl₂ = 1 : 1) で精製することにより本発明の化合物を得た。この化合物を第1表に示す。

【0066】

【実施例20~24】2-シアノエチルヒドラジン、6-シアノヘキシルヒドラジン又はヒドラジンエタノールを用い、実施例1と同様の操作を行ない、反応生成物を結晶化させて精製して、1位置換若しくは2位置換ピラゾロキノリン誘導体を得た。これらの化合物を第1表示す。尚、上記結晶化にあたっては、溶媒として、実施例20ではエタノールを、実施例22ではクロロホルムを、実施例23及び実施例24ではエタノールをそれぞれ用いた。また、実施例21ではクロロホルムで抽出させた後のクロロホルム可溶分を塩化メチレンで結晶化させることにより精製を行なった。

【0067】

【実施例25】3-アセチルアミノ-1, 5-ジメチル-1H, 5H-ピラゾロ〔4, 3-c〕キノリン-4-オンの製造
3-アミノ-1, 5-ジメチル-1H, 5H-ピラゾロ〔4, 3-c〕キノリン-4-オン1.4gを90℃でピリジン30mlに溶解させ、70℃でアセチルクロライド0.87mlを滴下し、10分間攪拌した。その後、ピリジンを減圧下に留去し、残渣に水を加え、塩化メチレンで抽出した。

【0068】次いで、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (CH

2 Cl₂ : MeOH = 30 : 1 → 20 : 1) で精製して、3-アセチルアミノ-1, 5-ジメチル-1H, 5H-ピラゾロ〔4, 3-c〕キノリン-4-オン1.03gを得た。この化合物を第1表に示す。

【0069】

【実施例26】4, 5-ジヒドロ-1, 5-ジメチル-3-メタンスルホニルアミノ-4-オキソピラゾロ〔4, 5-c〕キノリンの製造

実施例25においてアセチルクロライドにかえて、メタンスルホニルクロライド0.95mlを用い、70℃で30分間攪拌した後、ピリジンを留去し、水を加えて析出した結晶を濾取し、さらに塩化メチレン-メタノール混合溶液にて還流洗浄し、冷却後に得られた結晶を濾取して、0.99gの1, 5-ジメチル-3-メタンスルホニルアミノ-1H, 5H-オキソピラゾロ〔4, 3-c〕キノリン-4-オンを得た。この化合物を第1表に示す。

【0070】

【実施例27】3-アミノ-2, 5-ジメチル-2H, 5H-ピラゾロ〔4, 3-c〕キノリン-4-オンの製造

3-アミノ-5-メチル-1H, 5H-ピラゾロ〔4, 3-c〕キノリン-4-オン1.2g、炭酸カリウム1.3g及びヨウ化メチル1.25mlをN, N-ジメチルアセトアミド30mlに懸濁させ、40℃で4時間攪拌した。次いで、反応混合物を水に移して塩化メチレンで抽出し、有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去後、シリカゲルクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ : MeOH = 10 : 1) で精製し、得られた結晶を酢酸エチルで洗浄し、母液にn-ヘキサンを加え、析出した結晶を濾取し、110mgの3-アミノ-2, 5-ジメチル-2H, 5H-ピラゾロ〔4, 3-c〕キノリン-4-オンを得た。この化合物を第1表に示す。

【0071】

【実施例28】3-アミノ-1H, 5H-ピラゾロ〔4, 3-c〕キノリン-4-オンの製造

3-アミノ-5-ベンジル-1H, 5H-ピラゾロ〔4, 3-c〕キノリン-4-オン1.0gを47%臭化水素酸30mlと酢酸5mlに懸濁して、100℃で6時間攪拌した。冷却後、NaOH水溶液でアルカリ性にして、酢酸エチルで水溶液を洗浄し、その後水溶液をクエン酸水溶液でpH4にして、析出した結晶を濾取し、乾燥させて、390mgの3-アミノ-1H, 5H-ピラゾロ〔4, 3-c〕キノリン-4-オンを得た。この化合物を第1表に示す。

【0072】

【実施例29】適当な出発物質を用いて実施例28と同様にして、本発明の化合物を得た。この化合物を第1表に示す。

【0073】

【実施例30～43】適当な出発物質を用いて実施例1と同様にして、本発明の各化合物を得た。之等の化合物を第1表に示す。

【0074】

【実施例44～48】適当な出発原料を用いて実施例25と同様にして、本発明の各化合物を得た。之等の化合物を第1表に示す。

【0075】

【実施例49】3-アミノ-5-n-ブチル-1-メチル-1H, 5H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オンの製造
60%水素化ナトリウム0.5gのDMF(50ml)懸濁液を氷冷し、これに実施例29で得られた化合物2.4gを加えて10分間攪拌し、続いてヨウ化n-ブチル1.8mlを注入して室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、生じた結晶を濾取し、これを酢酸エチル-ジクロロメタンに溶かし無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジクロロメタンで再結晶して目的化合物1.1gを得た。このものの融点及び¹H-NMRスペクトルは、実施例33で得られた化合物のそれと同一であった。

【0076】

【実施例50～53】適当な出発物質を用いて実施例49と同様にして、本発明の各化合物を得た。之等の化合物を第1表に示す。

【0077】

【実施例54】3-(N-アセチル-N-メチルアミノ)-1, 5-ジメチル-1H, 5H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オンの製造
60%水素化ナトリウム470mgのDMF(40ml)懸濁液を氷冷し、これに実施例25で得られた化合物2.7gを加えて10分間攪拌し、続いてヨウ化メチル1.7gを注入して室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、生じた結晶を濾取し、これをジクロロメタン-メタノールで再結晶して目的化合物2.5gを得た。この化合物を第1表に示す。

【0078】

【実施例55～59】適当な出発原料を用いて実施例54と同様にして、本発明の各化合物を得た。之等の化合物を第1表に示す。

【0079】

【実施例60】1, 5-ジメチル-3-(N-メチルアミノ)-1H, 5H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オンの製造

実施例54で得られた化合物2gをメタノール50mlに溶かし、塩酸25mlを加えて100℃で1.5時間加熱した。反応液を濃縮し、1N水酸化ナトリウム水溶液を加えてpHを8とし、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン層を集め、無水硫酸マグネシウムで乾燥

して濃縮した。得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄して目的化合物1.5gを得た。この化合物を第1表に示す。

【0080】

【実施例61～65】適当な出発物質を用いて実施例60と同様にして、本発明の各化合物を得た。之等の化合物を第1表に示す。

【0081】

【実施例66】5-エチル-1-メチル-3-(N-メチルアミノ)-1H, 5H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン製造

実施例44で得られた化合物を原料として用い、実施例54と同様にして、3-(N-アセチル-N-メチルアミノ)-5-エチル-1-メチル-1H, 5H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オンを得た。この化合物を第1表に示す。

【0082】

【実施例67～69】適当な出発原料を用いて実施例66と同様にして、本発明の各化合物を得た。之等の化合物を第1表に示す。

【0083】

【実施例70】3-アミノ-5-カルボキシメチル-1-メチル-1H, 5H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン製造

実施例53で得られた化合物1.5gをエタノール10mlに溶かし、これに2N水酸化ナトリウム水溶液50mlを加えて、70℃で1時間攪拌した。放冷後、氷水中に注ぎ込み、塩酸を滴下して中和し、更にクエン酸水溶液を加えた。析出した結晶を濾取し、エタノール及びジエチルエーテルで順次洗浄して目的化合物1.43gを得た。この化合物を第1表に示す。

【0084】

【実施例71】実施例31で得られた化合物を用いて、実施例70と同様にして、本発明の化合物を得た。この化合物を第1表に示す。

【0085】

【実施例72】1, 5-ジメチル-3-(N-ホルミルアミノ)-1H, 5H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オンの製造

実施例1で得られた化合物2gをギ酸50mlに溶解し、20時間加熱還流した。反応終了後、減圧濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え、生じた結晶を濾取し、ジクロロメタン-メタノール(1:1)で洗浄して、目的化合物2gを得た。この化合物を第1表に示す。

【0086】

【実施例73】11-メチル-パーヒドロ-1H-ピリミジン[2', 1': 5, 1]ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-2, 12(11H)-ジオンの製造

実施例22で用いられた化合物170mgを酢酸3mlに溶解し、これに濃塩酸0.5mlを加え、110℃で

3時間加熱した。反応混合液を水中に注ぎ込み、生じた粗結晶を濾取した。一方、濾液をジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮し、得られた残渣と前記の粗結晶とを合わせて、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液…クロロホルム：メタノール＝20：1）で生成して、目的化合物50mgを得た。この化合物を第1表に示す。

【0087】

【実施例74】10-メチル-1H-イミダゾ〔2', 1': 5, 1〕ピラゾロ〔4, 3-c〕キノリン-11 (10H)-オンの製造
60%水素化ナトリウム2.05gのDMF (100ml) 懸濁液を氷冷し、これに実施例5で得られた化合物10gを加えて10分間攪拌し、続いてプロモアセトアルデヒドジエチルアセタール8.4mlを加えて60℃で5時間攪拌した。反応混合液を水中に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣にエタノール10ml及び4Nの塩酸-ジオキサン50mlを加え、90℃で1時間加熱した。反応後、析出した沈殿を濾取し、これを水に溶かし、不溶物を濾別し、濾液にアンモニア水を加えてアルカリ性とした。生じた粗結晶を濾取してシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液…クロロホルム：メタノール＝30：1→20：1）で精製し、更にクロロホルム-メタノールで再結晶して、目的化合物1.7gを得た。この化合物を第1表に示す。

【0088】

【実施例75】1, 5-ジメチル-3-(N, N-ジメチルアミノ)-1H, 5H-ピラゾロ〔4, 3-c〕キノリン-4-オンの製造

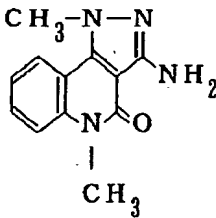
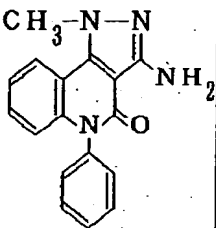
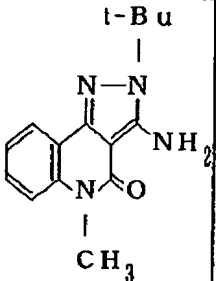
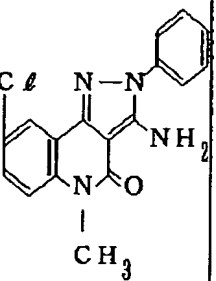
実施例60で得られた化合物1g、ギ酸1.1ml及び37%ホルムアルデヒド3.5gを混合し、100℃で1時間加熱した。反応混合液に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をジエチルエーテルより再結晶し、得られた結晶を更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液…クロロホルム：メタノール＝50：1）で精製して、目的化合物190mgを得た。この化合物を第1表に示す。

【0089】上記各実施例で得られた本発明化合物の構造と共に物性（融点及び¹H-NMR分析結果）を下記第1表に示す。尚表中t-Buはtert-ブチル基を示す。

【0090】

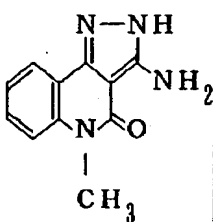
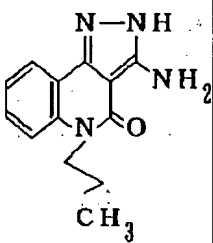
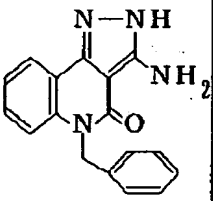
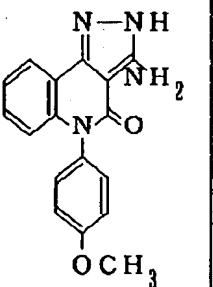
【表1】

第 1 表

実施例	構造	融点 (°C)	¹ H-NMR δ値 (ppm)
1		243 ~ 244	DMSO-d ₆ 3.55 (3H, s), 4.08 (3H, s), 5.47 (2H, s), 7.32 (1H, dd, J=8.2, 8.2 Hz), 7.52 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.59 (1H, dd, J=8.2, 7.6 Hz), 8.11 (1H, d, J=8.2 Hz)
2		264 ~ 265	DMSO-d ₆ 4.20 (3H, s), 5.52 (2H, s), 6.61 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.32-7.50 (4H, m), 7.72-7.55 (3H, m), 8.24 (1H, d, J=8.0 Hz)
3		185 ~ 186	CDCl ₃ 1.72 (9H, s), 3.62 (3H, s), 5.27 (2H, s), 7.21 (1H, dd, J=7.6, 7.6 Hz), 7.28 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.44 (1H, ddd, J=8.3, 7.6, 1.6 Hz), 8.15 (1H, dd, J=7.6, 1.6 Hz)
4		252 ~ 253	DMSO-d ₆ 3.53 (3H, s), 6.54 (2H, s), 7.45-7.70 (7H, m), 7.92 (1H, d, J=2.4 Hz)

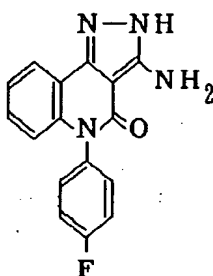
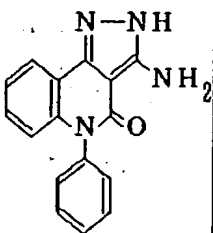
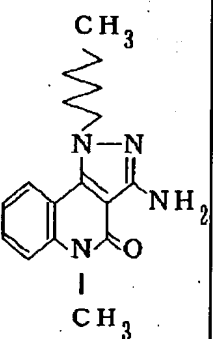
【0091】

【表2】

実施例	構造	融点 (°C)	¹ H-NMR δ値 (ppm)
5		268 ~ 269	DMSO-d ₆ 3.38 (3H, s), 3.56 (3H, s), 5.60 (2H, br), 7.28 (1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 7.40-7.65 (2H, m), 8.00 (1H, dd, J=7.9, 1.3 Hz), 12.75 (1H, br)
6		200 ~ 202	DMSO-d ₆ 0.95 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.55-1.75 (2H, m), 4.15-4.25 (2H, m), 5.45, 6.15 (2H, br), 7.30 (1H, m), 7.55 (3H, m), 8.00 (1H, d, J=7.9 Hz), 12.24, 12.78 (1H, br)
7		146 ~ 147	DMSO-d ₆ 5.49, 6.20 (4H, br), 7.10-7.50 (8H, m), 8.03 (1H, d, J=7.4 Hz), 12.30, 12.90 (1H, br)
8		300>	DMSO-d ₆ 3.85 (3H, s), 5.40, 6.00 (1H, br), 6.53 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.10-7.40 (6H, m), 8.00 (1H, d, J=7.8 Hz), 12.85, 12.30 (1H, br)

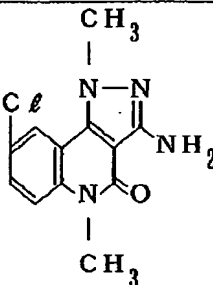
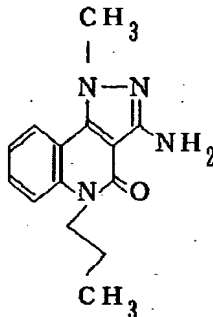
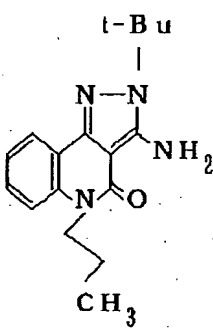
【0092】

【表3】

実施例	構造	融点 (°C)	¹ H-NMR δ値 (ppm)
9		300>	DMSO-d ₆ 5.45, 6.15 (1H, br), 6.50 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.15-7.55 (6H, m), 8.03 (1H, d, J=8.0 Hz), 12.30, 12.90 (1H, br)
10		300>	DMSO-d ₆ 5.65 (2H, br), 6.48 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.20-7.40 (4H, m), 7.50-7.70 (3H, m), 8.04 (1H, dd, J=7.7, 1.4 Hz), 12.80 (1H, br)
11		139 ~ 140	CDCl ₃ 0.89 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.20-1.55 (6H, m), 1.82-2.00 (2H, m), 3.68 (3H, s), 4.40 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.83 (2H, s), 7.29 (1 H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 7.42 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.55 (1H, dd, J=8.6, 7.9 Hz), 7.88 (1H, d, J=7.9 Hz)

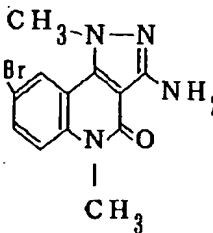
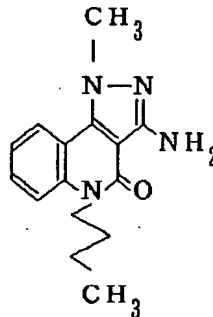
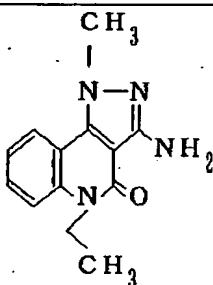
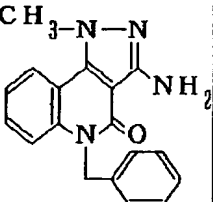
【0093】

【表4】

実施例	構造	融点 (°C)	¹ H-NMR δ値 (ppm)
12		263 ~ 264	DMSO-d ₆ 3.54 (3H, s), 4.08 (3H, s), 5.50 (2H, s), 7.53 (1H, d, J=8.9 Hz) 7.62 (1H, dd, J=8.9, 2.2 Hz), 8.01 (1H, d, J=2.2 Hz)
13		164 ~ 165	CDCl ₃ 1.04 (3H, t, J=7.5 Hz) 1.70-1.85 (2H, m), 4.13 (3H, s), 4.22 (2 H, t, J=7.5 Hz), 4.60 (2H, br), 7.25 (1H, dd, J=8.6, 7.9 Hz), 7.37 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.53 (1H, dd, J=8.6, 7.9 Hz), 7.98 (1H, d, J=7.9 Hz)
14		176 ~ 178	DMSO-d ₆ 0.94 (3H, t, J=7.5 Hz) 1.64 (11H, m), 4.12 (2H, t, J=7.5 Hz) 6.17 (2H, s), 7.19 (1H, dd, J=7.5, 7.5 Hz), 7.40-7.55 (2H, m), 7.96 (1H, d, J=7.5 Hz)

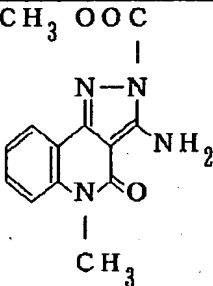
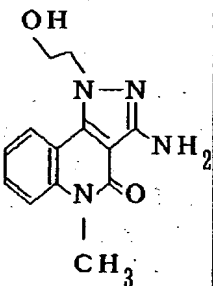
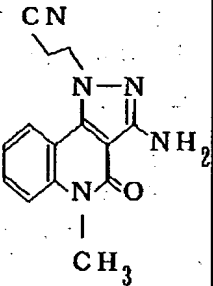
【0094】

【表5】

実施例	構造	融点 (°C)	¹ H-NMR δ値 (ppm)
15		274 ~ 275	DMSO-d ₆ 3.53 (3H, s), 4.08 (3H, s), 5.49 (2H, s), 7.48 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.73 (1H, dd, J=8.9, 2.4 Hz), 8.13 (1H, d, J=2.4 Hz)
16		169 ~ 171	CDCl ₃ 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.45-1.56 (2H, m), 1.65-1.80 (2H, m), 4.15 (3H, s), 4.26 (2H, t, J=7.4 Hz), 4.82 (2H, s), 7.27 (1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 7.40 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.54 (1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 8.01 (1H, d, J=7.9 Hz)
17		205 ~ 206	DMSO-d ₆ 1.20 (3H, t, J=7.0 Hz), 4.09 (3H, s), 4.26 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.49 (2H, s), 7.30 (1H, dd, J=8.0, 8.0 Hz), 7.52-7.65 (2H, m), 8.13 (1H, d, J=8.0 Hz)
18		209 ~ 210	DMSO-d ₆ 4.11 (3H, s), 5.51 (4H, s), 7.17-7.50 (8H, m), 8.15 (1H, d, J=7.9 Hz)

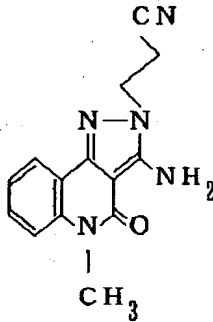
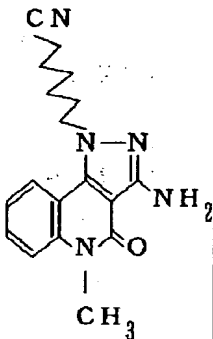
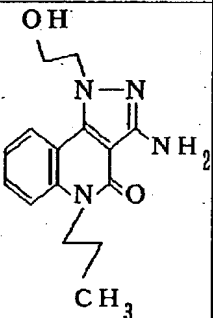
【0095】

【表6】

実施例	構 造	融 点 (°C)	¹ H-NMR δ 値 (ppm)
19		208 ~ 209	DMSO-d ₆ 3.48 (3H, s), 4.00 (3H, s), 7.24 (1H, dd, J=8.0, 8.0 Hz), 7.36 (2H, s), 7.42 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.57 (1H, ddd, J=8.0, 7.4, 1.3 Hz), 7.98 (1H, dd, J=8.0, 1.3 Hz)
20		184 ~ 186	DMSO-d ₆ 3.57 (3H, s), 3.80 (2H, m), 4.46 (2H, t, J=5.9 Hz), 5.02 (1H, brt), 5.53 (2H, s), 7.31 (1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 7.50-7.65 (2H, m), 8.21 (1H, d, J=7.9 Hz)
21		198 ~ 199	CDCl ₃ 3.02 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.70 (3H, s), 4.74 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.90 (2H, br), 7.34 (1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 7.46 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.60 (1H, ddd, J=7.9, 7.6, 1.3 Hz), 7.89 (1H, dd, J=7.9, 1.3 Hz)

【0096】


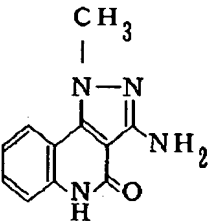
【表7】

実施例	構造	融点 (°C)	¹ H-NMR δ値 (ppm)
22		262 ~ 264	DMSO-d ₆ 3.11 (2H, t, J=6.6 Hz) 3.57 (3H, s), 4.43 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.69 (2H, s), 7.27 (1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 7.46 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.55 (1H, ddd, J=7.9, 7.9, 1.3 Hz), 8.00 (1H, dd, J=7.9, 1.3 Hz)
23		125 ~ 126	CDCl ₃ 1.35-1.75 (6H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.33 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.69 (3H, s), 4.44 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.84 (2H, s), 7.31 (1H, dd, J=8.2, 8.2 Hz), 7.44 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.57 (1H, dd, J=8.2, 8.2 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.2 Hz)
24		168 ~ 169	DMSO-d ₆ 0.95 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.55-1.73 (2H, m), 3.80 (2H, t, J=5.9 Hz), 4.19 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.46 (2H, t, J=5.9 Hz), 5.00 (1H, br), 5.54 (2H, s), 7.25-7.35 (1H, m), 7.57-7.65 (2H, m), 8.22 (1H, d, J=7.9 Hz)

【0097】

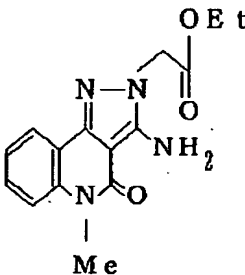
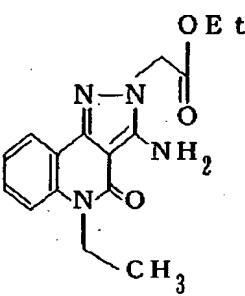
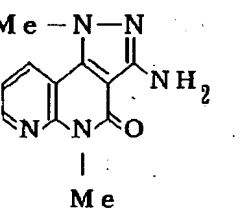
【表8】

実施例	構 造	融 点 (°C)	¹ H-NMR δ 値 (ppm)
25		212 ~ 213	DMSO-d ₆ 2.12 (3H, s), 3.57 (3H, s), 4.24 (3H, s) 7.36 (1H, dd, J=8.4, 8.4Hz), 7.55-7.69 (2H, m), 8.19 (1H, d, J=8.4Hz), 9.55 (1H, br)
26		286 ~ 287	DMSO-d ₆ 3.30 (3H, s), 3.60 (3H, s), 4.27 (3H, s) 7.39 (1H, dd, J=7.9, 7.9Hz), 7.55-7.75 (2H, m), 8.20 (1H, d, J=7.9Hz), 9.45 (1H, br)
27		214 ~ 215	DMSO-d ₆ 3.52 (3H, s), 3.71 (3H, s), 6.37 (2H, s) 7.21 (1H, dd, J=7.6, 7.6Hz), 7.41 (1H, d, J=7.6Hz), 7.46 (1H, ddd, J=7.6, 7.6, 1.3 Hz), 7.93 (1H, dd, J= 7.6, 1.3Hz)

実施例	構 造	融 点 (°C)	¹ H-NMR δ値 (ppm)
28		300>	DMSO-d ₆ 5.60 (2H, br), 7.16 (1H, dd, J=7.4, 7.4 Hz), 7.29 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.40 (1H, dd, J=7.9, 7.4 Hz), 7.91 (1H, d, J=7.4 Hz), 12.80 (2H, br)
29		280 ~ 282	DMSO-d ₆ 4.08 (3H, s), 5.40 (2H, s), 7.22 (1H, dd, J=7.4, 7.4 Hz), 7.38 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.47 (1H, dd, J=7.9, 7.4 Hz), 8.06 (1H, d, J=7.4 Hz), 11.10 (1H, s)

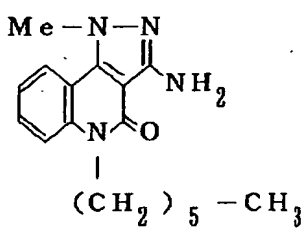
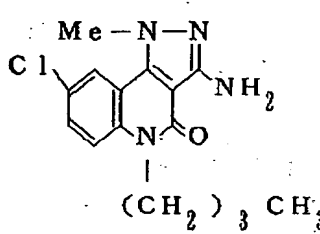
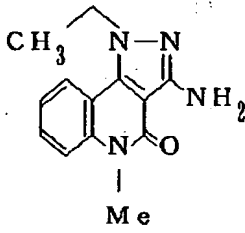
【0099】

【表10】

実施例	構造	融点 (℃)	¹ H-NMR δ値 (ppm)
30		197 ~ 199	DMSO-d ₆ 1. 23 (3H, t, J=7. 2 Hz), 3. 52 (3H, s), 4. 17 (2H, q, J=7. 2 Hz), 5. 00 (2H, s), 6. 57 (2H, s), 7. 20 (1H, dd, J=7. 9, 7. 9 Hz), 7. 41 (1H, d, J=7. 9 Hz), 7. 47 (1H, dd, J=7. 9, 7. 9 Hz), 7. 91 (1H, d, J=7. 9 Hz)
31		154 ~ 157	DMSO-d ₆ 1. 20 (3H, t, J=7. 2 Hz), 1. 23 (3H, t, J=7. 2 Hz), 4. 17 (2H, q, J=7. 2 Hz), 4. 22 (2H, q, J=7. 2 Hz), 5. 00 (2H, s), 6. 58 (2H, s), 7. 18 (1H, dd, J=8. 0, 8. 0 Hz), 7. 44-7. 56 (2H, m), 7. 93 (1H, d, J=8. 0 Hz)
32		275 ~ 577	DMSO-d ₆ 3. 62 (3H, s), 4. 06 (3H, s), 5. 28 (2H, s), 7. 28-7. 31 (1H, m), 8. 44-8. 58 (2H, m)

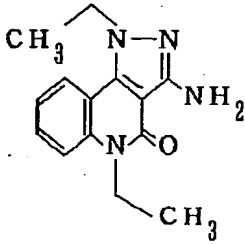
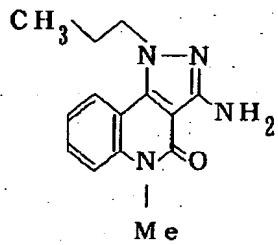
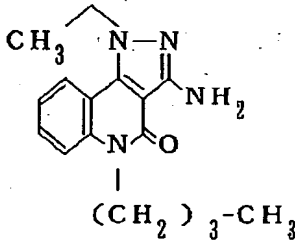
【0100】

【表11】

実施例	構 造	融 点 (℃)	$^1\text{H-NMR}$ δ 値 (ppm)
33	 <chem>CCCCC(C)N1C(=O)N2C(=NC(=N2)C(=O)N1)C</chem>	170 ~ 172	DMSO- d_6 0.86 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.28-1.59 (8H, m), 4.09 (3H, s), 4.20-4.23 (2H, m), 5.47 (2H, s), 7.32 (1H, dd, $J=8.0, 8.0$ Hz), 7.55-7.61 (2H, m), 8.15 (1H, d, $J=8.0$ Hz)
34	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=NC(=O)N3C(=NC(=N3)C(=O)N2)C)Cl</chem>	159 ~ 160	DMSO- d_6 0.92 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.33-1.56 (4H, m), 4.09 (3H, s), 4.18-4.24 (2H, m), 5.52 (2H, s), 7.56-7.61 (2H, m), 8.05 (1H, d, $J=1.9$ Hz)
35	 <chem>CC1C(=O)N2C(=NC(=N2)C(=O)N1)C</chem>	187 ~ 188	DMSO- d_6 1.38 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.57 (3H, s), 4.45 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.51 (2H, s), 7.35 (1H, dd, $J=7.9, 7.9$ Hz), 7.54-7.64 (2H, m), 8.05 (1H, d, $J=7.9$ Hz)

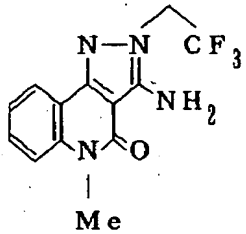
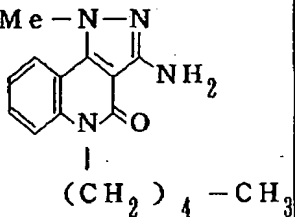
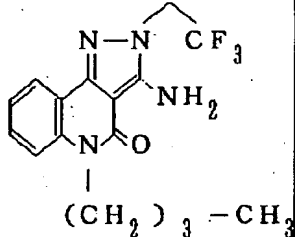
【0101】

【表12】

実施例	構 造	融 点 (°C)	¹ H-NMR δ 値 (ppm)
36		153 ~ 156	DMSO-d ₆ 1.20 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.28 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.45 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.51 (2H, s), 7.31-7.36 (1H, m), 7.60-7.62 (2H, m), 8.07 (1H, d, J=8.1 Hz)
37		129 ~ 131	DMSO-d ₆ 0.92 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.77-1.85 (2H, m), 3.58 (3H, s), 4.39 (2H, t, J=7.2 Hz), 5.51 (2H, s), 7.33 (1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 7.54-7.65 (2H, m), 8.05 (1H, d, J=7.9 Hz)
38		154 ~ 155	CDCl ₃ 1.08 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.43-1.78 (7H, m), 4.28 (2H, m), 4.48 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.85 (2H, s), 7.26 (1H, dd, J=8.3, 8.3 Hz), 7.42 (1H, d, J=8.3), 7.55 (1H, ddd, J=8.3, 8.3, 1.3), 7.92 (1H, dd, J=8.3, 1.3)

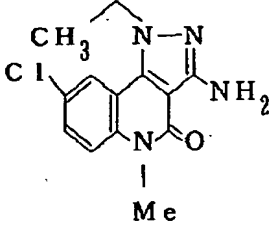
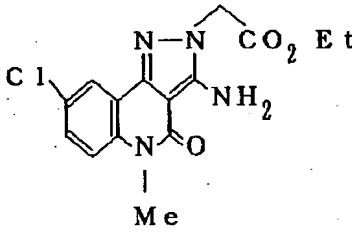
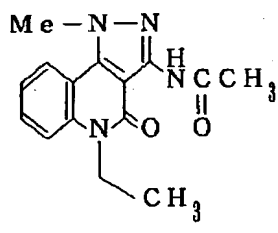
【0102】

【表13】

実施例	構 造	融 点 (℃)	¹ H-NMR δ 値 (ppm)
39		300 >	DMSO-d ₆ 3.52 (3H, s), 5.09 (2H, q, J=9.0 Hz), 6.85 (2H, s), 7.22 (1H, dd, J=7.7, 7.7 Hz), 7.43 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.51 (1H, ddd, J=7.7, 7.7, 1.5 Hz), 7.94 (1H, dd, J=7.7, 1.5 Hz)
40		156 ~ 157	DMSO-d ₆ 0.87 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.30-1.65 (6H, m), 4.09 (3H, s), 4.22 (2H, m), 5.48 (2H, s), 7.31 (1H, dd, J=7.6, 7.6 Hz), 7.54-7.60 (2H, m), 8.15 (1H, d, J=7.6 Hz)
41		205 ~ 206	DMSO-d ₆ 0.94 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.34-1.42 (2H, m), 1.56-1.61 (2H, m), 4.17 (2H, t, J=7.2 Hz), 5.09 (2H, q, J=9.2 Hz), 6.86 (2H, s), 7.21 (1H, dd, J=7.7, 7.7 Hz), 7.43 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.50 (1H, ddd, J=7.7, 7.7, 1.4 Hz), 7.95 (1H, dd, J=7.7, 1.4 Hz)

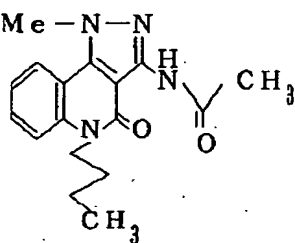
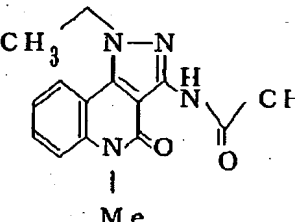
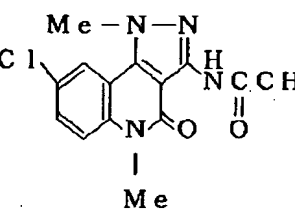
【0103】

【表14】

実施例	構 造	融 点 (℃)	$^1\text{H-NMR}$ δ 値 (ppm)
42		230 ~ 231	DMSO- d_6 1. 45 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 3. 63 (3H, s), 4. 52 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5. 62 (2H, s), 7. 63 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 7. 72 (1H, dd, $J=9.4, 2.0$ Hz), 8. 02 (1H, d, $J=2.0$ Hz)
43		246 ~ 247	DMSO- d_6 1. 23 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 3. 50 (3H, s), 4. 17 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5. 00 (2H, s), 6. 65 (2H, s), 7. 43 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7. 52 (1H, dd, $J=8.9, 2.5$ Hz), 7. 83 (1H, d, $J=2.5$ Hz)
44		132 ~ 135 (分解)	DMSO- d_6 1. 21 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2. 10 (3H, s), 4. 28 (3H, s), 4. 30 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7. 36-7. 39 (1H, m), 7. 65-7. 67 (2H, m), 8. 26 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 9. 64 (1H, bs)

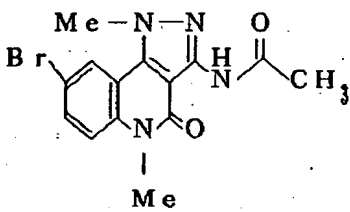
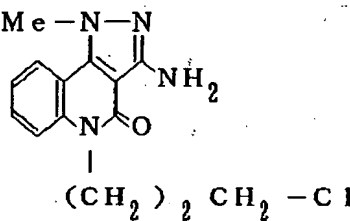
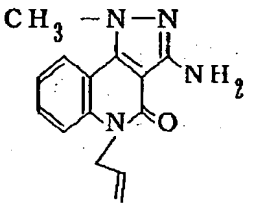
【0104】

【表15】

実施例	構 造	融 点 (°C)	¹ H-NMR δ 値 (ppm)
45		168 ~ 169	DMSO-d ₆ 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.36-1.64 (4H, m), 2.11 (3H, s), 4.27 (3H, s), 4.22-4.30 (2H, m), 7.35 (1H, dd, J=8.7, 8.7), 7.61-7.70 (2H, m), 8.24 (1H, d, J=8.7 Hz), 9.60 (1H, bs)
46		164 ~ 165	DMSO-d ₆ 1.51 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.19 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.72 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.48 (1H, dd, J=8.0, 8.0 Hz), 7.68-7.75 (2H, m), 8.22 (1H, d, J=8.0 Hz), 9.70 (1H, bs)
47		258 ~ 259	DMSO-d ₆ 2.10 (3H, s), 3.58 (3H, s), 4.28 (3H, s), 7.61 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.69 (1H, dd, J=9.2, 2.5 Hz), 8.13 (1H, d, J=2.5 Hz), 9.65 (1H, bs)

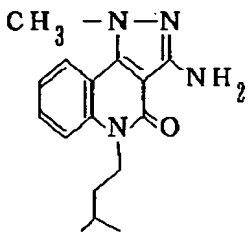
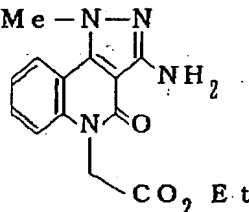
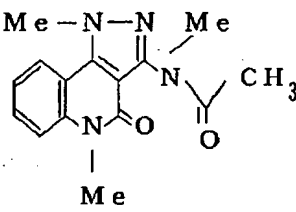
【0105】

【表16】

実施例	構 造	融 点 (°C)	¹ H-NMR δ 値 (ppm)
48		289 ~ 290	DMSO-d ₆ 2.09 (3H, s), 3.59 (3H, s), 4.30 (3H, s), 7.57 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.82 (1H, dd, J=8.9, 2.4 Hz), 8.26 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.65 (1H, bs)
50		183 ~ 184	DMSO-d ₆ 2.04-2.08 (2H, m), 3.78 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.34-4.38 (2H, m), 5.49 (2H, s), 7.31-7.35 (1H, m), 7.61-7.62 (2H, m), 8.16 (1H, d, J=8.0 Hz)
51		188 ~ 189	DMSO-d ₆ 4.10 (3H, s), 4.87-4.92 (2H, m), 4.95 (1H, dd, J=17.5, 1.6 Hz), 5.12 (1H, dd, J=10.5, 1.6 Hz), 5.51 (2H, s), 5.87-6.03 (1H, m), 7.30 (1H, dd, J=8.2, 8.2 Hz), 7.43 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.56 (1H, dd, J=8.2, 8.2 Hz), 8.13 (1H, d, J=8.2 Hz)

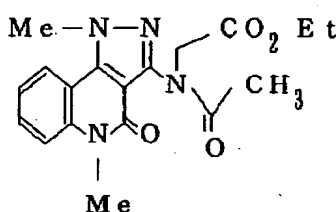
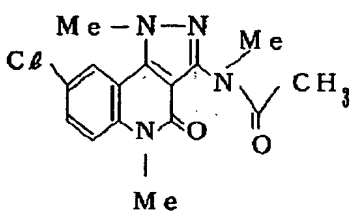
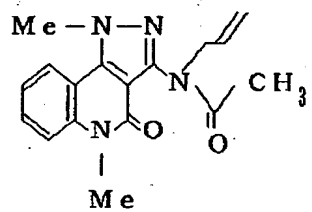
【0106】

【表17】

実施例	構 造	融 点 (°C)	¹ H-NMR δ 値 (ppm)
52		188 ~ 189	DMSO-d ₆ 0.96 (3H, s), 0.99 (3H, s), 1.43-1.51 (2H, m), 1.69-1.73 (1H, m), 4.09 (3H, s), 4.25 (2H, m), 5.50 (2H, s), 7.31 (1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 7.52 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.62 (1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 8.15 (1H, d, J=7.9 Hz)
53		251 ~ 253	DMSO-d ₆ 1.21 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.10 (3H, s), 4.18 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.08 (2H, s), 5.50 (2H, s), 7.30-7.38 (2H, m), 7.56 (1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 8.15 (1H, d, J=7.9 Hz)
54		300 >	DMSO-d ₆ 1.81 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.64 (3H, s), 4.36 (3H, s), 7.42 (1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 7.65-7.72 (2H, m), 8.30 (1H, d, J=7.9 Hz)

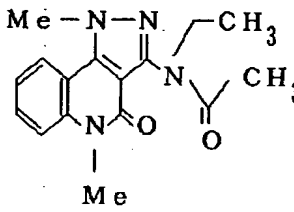
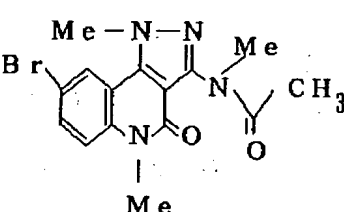
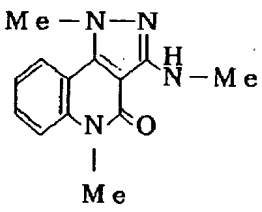
【0107】

【表18】

実施例	構 造	融 点 (°C)	¹ H-NMR δ 値 (ppm)
55		164 ~ 165	DMSO-d ₆ 1. 17 (3H, t, J=7.0 Hz), 1. 95 (3H, s), 3. 63 (3H, s), 4. 08 (2H, q, J=7.0 Hz), 4. 35 (3H, s), 4. 42 (2H, s), 7. 42 (1H, dd, J=7.4, 7.4 Hz), 7. 64 (1H, d, J=7.4 Hz), 7. 69 (1H, dd, J=7.4, 7.4 Hz), 8. 28 (1H, d, J=7.4 Hz)
56		134 ~ 135	DMSO-d ₆ 1. 81 (3H, s), 3. 15 (3H, s), 3. 63 (3H, s), 4. 37 (3H, s), 7. 67 (1H, d, J=9.2 Hz), 7. 74 (1H, dd, J=9.2, 2.0 Hz), 8. 20 (1H, d, J=2.0 Hz)
57		174 ~ 175	DMSO-d ₆ 1. 84 (3H, s), 3. 64 (3H, s), 4. 35 (5H, s), 5. 00 (1H, d, J=10.2 Hz), 5. 14 (1H, d, J=17.3 Hz), 5. 72-5. 83 (1H, m), 7. 42 (1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 7. 63-7. 74 (2H, m), 8. 28 (1H, d, J=7.9 Hz)

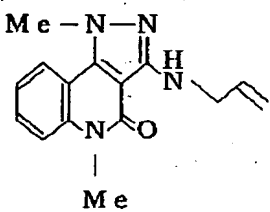
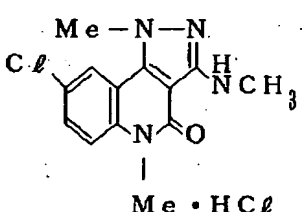
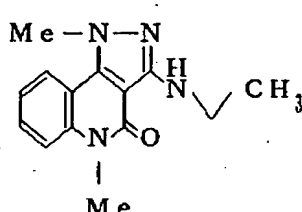
【0108】

【表19】

実施例	構 造	融 点 (°C)	$^1\text{H-NMR}$ δ 値 (ppm)
58		176 ~ 177	DMSO- d_6 1.02 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.78 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.69 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.37 (3H, s), 7.43 (1H, dd, $J=7.4, 7.4$ Hz), 7.64-7.71 (2H, m), 8.30 (1H, d, $J=7.4$ Hz)
59		214 ~ 216	DMSO- d_6 1.81 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.62 (3H, s), 4.36 (3H, s), 7.60 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.84 (1H, dd, $J=9.2, 2.3$ Hz), 8.30 (1H, d, $J=2.3$ Hz)
60		215 ~ 216	DMSO- d_6 2.84 (3H, d, $J=5.1$ Hz), 3.56 (3H, s), 4.11 (3H, s), 5.62 (1H, q, $J=5.1$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J=8.0, 8.0$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J=8.0, 8.0$ Hz), 8.13 (1H, dd, $J=8.0, 1.4$ Hz)

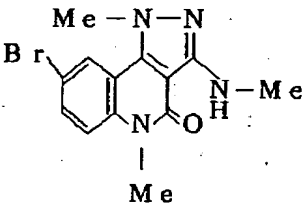
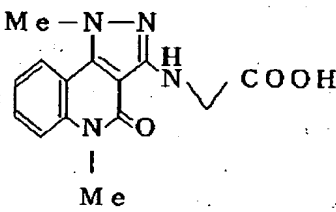
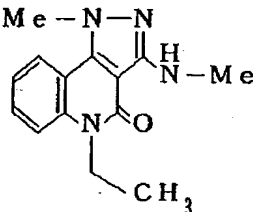
【0109】

【表20】

実施例	構 造	融 点 (°C)	¹ H-NMR δ 値 (ppm)
61		147 ~ 148	DMSO-d ₆ 3.58 (3H, s), 3.90 (2H, m), 4.11 (3H, s), 5.09 (1H, dd, J=10.0, 1.5 Hz), 5.22 (1H, dd, J=17.3, 1.5 Hz), 5.69 (1H, t, J=6.2 Hz), 5.93-6.05 (1H, m), 7.34 (1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 7.55 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.63 (1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 8.15 (1H, d, J=7.9 Hz)
62		276 ~ 279	DMSO-d ₆ 2.85 (3H, s), 3.57 (3H, s), 4.14 (3H, s), 7.57 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.65 (1H, dd, J=9.2, 2.1 Hz), 8.08 (1H, d, J=2.1 Hz)
63		132 ~ 134	DMSO-d ₆ 1.19 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.31 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.57 (3H, s), 4.12 (3H, s), 5.50 (1H, bs), 7.36 (1H, dd, J=7.5, 7.5 Hz), 7.54 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.61 (1H, dd, J=7.5, 7.5 Hz), 8.15 (1H, d, J=7.5 Hz)

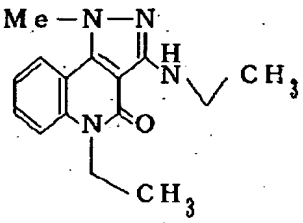
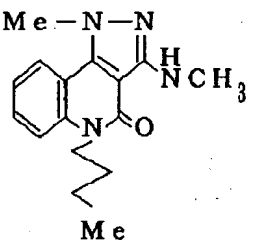
【0110】

【表21】

実施例	構造	融点 (°C)	¹ H-NMR δ値 (ppm)
64		262 ~ 263	DMSO-d ₆ 2.83 (3H, d, J=5.3 Hz), 3.54 (3H, s), 4.12 (3H, s), 5.63 (1H, q, J=5.3 Hz), 7.49 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.75 (1H, dd, J=8.9, 2.3 Hz), 8.16 (1H, d, J=2.3 Hz)
65		300 >	DMSO-d ₆ 3.58 (3H, s), 3.95 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.11 (3H, s), 5.96 (1H, t, J=6.0 Hz), 7.34 (1H, dd, J=7.4, 7.4 Hz), 7.58 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.63 (1H, dd, J=7.4, 7.4 Hz), 8.16 (1H, d, J=7.4 Hz)
66		150 ~ 153	CDCl ₃ 1.33 (3H, t), 3.02 (3H, s), 4.17 (3H, s), 4.33 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.43 (1H, bs), 7.26 (1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 7.42 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.53 (1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 8.01 (1H, dd, J=7.9, 1.2 Hz)

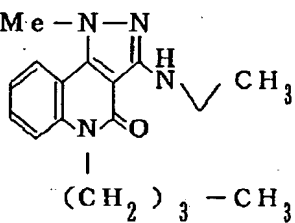
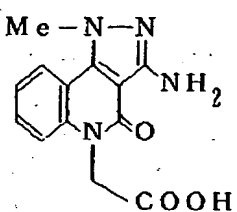
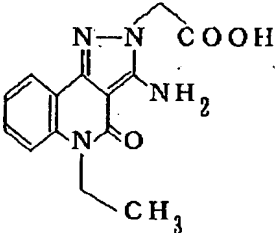
【0111】

【表22】

実施例	構造	融点 (°C)	$^1\text{H-NMR}$ δ 値 (ppm)
67		153 ~ 154	CDCl_3 1.32 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.35 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.40 (2H, m), 4.18 (3H, s), 4.35 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.42 (1H, t, $J=7.0$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J=7.9$, 7.9 Hz), 7.43 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.55 (1H, ddd, $J=7.9$, 7.9, 1.4 Hz), 8.03 (1H, dd, $J=7.9$, 1.4 Hz)
68		99 ~ 100	CDCl_3 0.99 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.42-1.76 (4H, m), 3.02 (3H, d, $J=5.5$ Hz), 4.19 (3H, s), 4.24-4.29 (2H, m), 5.45 (1H, q, $J=5.5$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J=8.2$, 8.2 Hz), 7.40 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.55 (1H, ddd, $J=8.2$, 8.2, 1.5 Hz), 8.03 (1H, dd, $J=8.2$, 1.5 Hz)

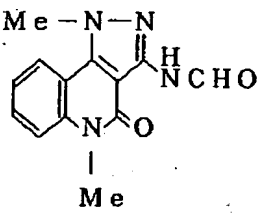
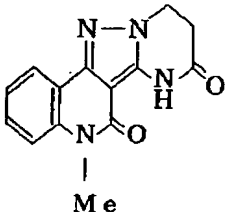
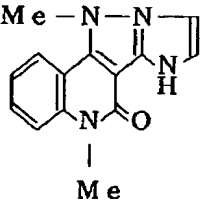
【0112】

【表23】

実施例	構 造	融 点 (°C)	¹ H-NMR δ 値 (ppm)
69	 <chem>CC(C)CCNC(=O)c1ccc2c(c1)c(cnc2=O)C</chem>	111 ~ 112	CDCl ₃ 1.00 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.31 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.45-1.80 (4H, m), 3.40 (2H, dd, J=7.8, 7.2 Hz), 4.17 (3H, s), 4.26 (2H, m), 5.43 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.27 (1H, dd, J=8.1, 8.1 Hz), 7.40 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.53 (1H, ddd, J=8.1, 8.1, 1.5 Hz), 8.02 (1H, dd, J=8.1, 1.5 Hz)
70	 <chem>CC(=O)OCCNC(=O)c1ccc2c(c1)c(cnc2=O)N</chem>	300 >	DMSO-d ₆ 4.10 (3H, s), 5.00 (2H, s), 7.30-7.38 (2H, m), 7.57 (1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 8.15 (1H, d, J=7.9 Hz)
71	 <chem>CC(C(=O)O)CCNC(=O)c1ccc2c(c1)c(cnc2=O)CC</chem>	260 ~ 262 (分解)	DMSO-d ₆ 1.19 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.22 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.90 (2H, s), 6.55 (2H, s), 7.19 (1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 7.43-7.52 (2H, m), 7.93 (1H, d, J=7.9 Hz), 13.10 (1H, bs)

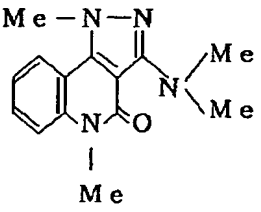
【0113】

【表24】

実施例	構 造	融 点 (°C)	¹ H-NMR δ 値 (ppm)
72		286 ~ 287	DMSO-d ₆ 3.62 (3H, s), 4.27 (3H, s), 7.41 (1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 7.62-7.72 (2H, m), 8.25 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.90, 8.40 (1H, bs), 9.90 (1H, bs)
73		299 ~ 300	DMSO-d ₆ 2.94 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.56 (3H, s), 4.48 (2H, t, J=7.2 Hz), 7.27 (1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 7.47-7.55 (2H, m), 8.03 (1H, d, J=7.9 Hz), 10.80 (1H, bs)
74		300 >	DMSO-d ₆ 3.65 (3H, s), 7.29 (1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 7.49 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.47-7.58 (2H, m), 7.92 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.16 (1H, dd, J=7.9, 1.5 Hz)

【0114】

【表25】

実施例	構 造	融 点 (°C)	¹ H-NMR δ 値 (ppm)
75		139 ~ 142	CDCl ₃ 3.08 (6H, s), 3.71 (3H, s), 4.23 (3H, s), 7.27 (1H, dd, J=8.1, 8.1 Hz), 7.42 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.56 (1H, ddd, J=8.1, 8.1, 1.3 Hz), 8.05 (1H, dd, J=8.1, 1.3 Hz)

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/47	A B E A B G A C V	7252-4C		
(72) 発明者 桑原 登志子 徳島県板野郡松茂町中喜来字中瀬中ノ越14 -21			(72) 発明者 杉本 幸雄 徳島県鳴門市大津町吉永79番地の 1 (72) 発明者 上迫 卓司 徳島県板野郡松茂町広島字南川向51番地の 6	